

Tetrahydro-pyrido(3,4-d)pyridazine-1,4-dione derivs. prepn. - from 4-phenyl-oxazole and N-substd. maleimides
Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD

Patent Family (1 patent, 1 country)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
JP 50046697	A	19750425	JP 197393173	A	19730820	197533	B

Alerting Abstract: JP A

7-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrido(3,4-d)pyridazine-1,4-dione (I) was prepd. by (1) Diels-Alder reaction of 4-phenyloxazole (II) with N-substd. maleimides (III); (R = aliphatic or aromatic residues), (2) dehydration of the resulting (IV) in the presence of acids or bases, and (3) reaction of the resulting (V) with NH₂NH₂. (I) has hypotensive and diuretic activities. In an example, reflux of 11.6 parts (II) and 14 parts (III) (R = Ph) in C₆H₆ 32 hr. gave 95.6% (IV) (R = Ph) (V(VI). Reflux of 8 parts (VI) and 2 parts SnCl₄ in EtOH 1.5 hr. gave 80% (V) (R = Ph)(VII). Heating 3 parts (VII) with 30 parts 80% NH₂NH₂.H₂O in (CH₂OH)₂ 50 min. at 108-10 degrees C. gave 96% (I).

Japan

Publication Number: JP 50046697 A (Update 197533 B)

Publication Date: 19750425

Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Language: JA

Application: JP 197393173 A 19730820

Derwent World Patents Index

© 2006 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 865843



特 許 願

(特許法第38条ただし書きの規定による特許出願)

昭和48年8月20日

特許庁長官 斎藤 英雄 殿

1. 発明の名称

7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド(3,4-d)ピリダジン-1,4-ジオンの製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数

2

3. 発明者

住所 大阪府茨木市大同町2番9号
氏名 ウスイ ヨシロウ
氏名 碓井 義郎 (ほか2名)

4. 特許出願人

住所 大阪市東区道修町2丁目27番地
名称 (293) 武田薬品工業株式会社
代表者 小西 新兵衛

5. 代理人

郵便番号 532-2222
住所 大阪市東淀川区十三西之町4丁目54番地
氏名 (5844) 弁理士 松居 祥
東京連絡先(特許法規課)電話273-3311

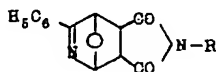
明 細 書

1. 発明の名称

7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ
ピリド(3,4-d)ピリダジン-1,4-ジオ
ンの製造法

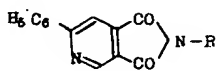
2. 特許請求の範囲

1) 一般式



(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示される化合物を酸あるいは塩基の存在下に脱水反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反応させることを特徴とする7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド(3,4-d)ピ

①9 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 50-46697

④3公開日 昭50.(1975) 4.25

②特願昭 48-93173

②2出願日 昭48.(1973) 8.20

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

6617 44

⑤2日本分類

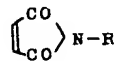
16 E612

⑤1 Int. Cl²

C07D471/04
(C07D471/04
C07D237/00)

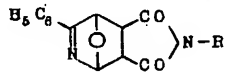
リダジン-1,4-ジオンの製造法

2) 4-フェニルオキサゾールと一般式



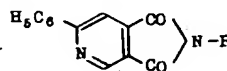
(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示されるN-置換マレイミドをデイルス・アルダー型付加反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物を得、これを酸あるいは塩基の存在下に脱水反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反応させることを特徴とする7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド(3,4-d)ピ

3 発明の詳細な説明

本発明はすぐれた降圧利尿作用を有し、降圧利尿剤として有用な1, 4-ジモルホリノ-7-フエニルピリド〔3, 4-d〕ピリダジン製造の重要な中間体である7-フエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1, 4-ジオンの有利な製造法に関する。

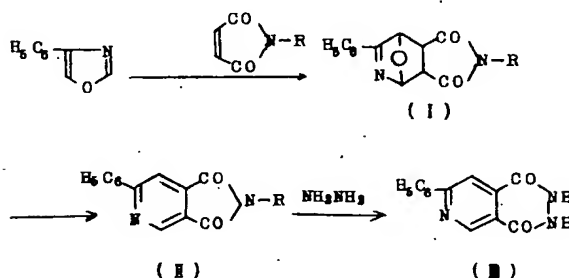
これまで本発明の目的化合物7-フエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1, 4-ジオンを製造するにはまず、2-フエニルピリジン-4, 5-ジカルボン酸を種々の方法で合成し、これを酸無水物となした後、ヒドラジンを反応させるという方法が行われてきた。しかしながら、これらの原料である2-フエニルピリジン-4, 5-ジカルボン酸を合成するにはそれぞれ数工程を必要とするうえ、酸無水物とするための脱水反応を必要とするので工業的に有利とはいえない。本発明者らは、これらの従来の合成経路とは全く別の合成経路を開発

(式中Rは脂肪族基または芳香族基を示す。)

本発明の方法は、まず4-フエニルオキサゾールとN-置換マレイミドとが適当な溶媒中で反応させられる。本反応における溶媒としては反応に支障がなければいかなる溶媒でもよいが、一般にベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が適当である。反応温度は通常用いる溶媒の沸点付近まで加温してもよく、反応時間は通常8-24時間程度行うのがよいが、必要に応じて短縮または延長してもよい。本工程に使用される原料のN-置換マレイミドは、たとえば無水マレイン酸とアミン類を反応させてアミド酸を生成させてこれを無水磷酸で脱水することにより容易に得ることができる。N-位の置換基は脂肪族基または芳香族基であり、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、セーブチル、tert.-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのアルキル基、フェニル、ナフチル基などのアリール基があげられ、これらのアルキル、アリール基は反応に支障がなければさらに適当な置換基、た

すべく種々研究を重ねた結果、4-フエニルオキサゾールとN-置換マレイミドとをディールス-アルダー型付加反応に付すと、N-置換マレイミドは容易に付加反応を行ない好収率で付加反応物を生成し、しかもこの付加反応物は酸あるいは塩基で処理することによりイミド環の開裂を伴うことなく容易にピリジン誘導体となり、これ等にヒドラジンを反応させると一挙に7-フエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1, 4-ジオンに好収率で変換されることを知見し、本発明を完成した。

本発明の反応を式で示せば次の通りである。



たとえばハロゲン、ニトロなどを有していてもよい。もう一方の原料である4-フエニルオキサゾールはフェナシルブロミドとホルムアミドを反応させて容易に得ることができる。一般式(I)の付加化合物は反応液の濃縮冷却によつて析出するので、これを回収し適当な溶媒から再結晶してもよい。また、再結晶を行なうことなく次の反応に用いることもできる。なお、一般式(I)の化合物は文献未載の新規化合物である。

つぎに一般式(I)の化合物を適当な溶媒中少量の酸類あるいは塩基類を添加する。溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、イソプロピルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類が適当である。用いる酸類としては、有機酸、無機酸いづれでもよいが、有機酸としては酢酸、酪酸、プロピオン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸などがあげられ、無機酸としては塩酸、

硫酸、硝酸、磷酸などがあげられる。また酸性型のイオン交換樹脂も固形酸として用いることができるし、いわゆるルイス酸（たとえば、無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、塩化第二錫、四塩化チタンなど）も用いることができる。また塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートなどのナトリウムアルコレートなどがあげられる。

この反応の反応温度は、50-150°Cが適当であるが、用いる溶媒により沸点付近まで加熱してもよい。反応時間は通常0.5-5時間であるが必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅰ)の化合物は溶媒を留去後、適当な溶媒を加えて溶解し希アルカリ水溶液で洗浄後溶媒を留去、残留物を適当な溶媒で再結晶することにより精製することができる。また、再結晶による精製を行う事なく次の反応に用いることもできる。一般式(Ⅰ)の化合物も文献未載の新規化合物である。

ニルビリド〔3,4-d〕ピリダジンに導かれ、さらに、モルホリンとの反応により1,4-ジモルホリノ-7-フェニルビリド〔3,4-d〕ピリダジンに導かれる。

つぎに本発明方法の具体例として実施例をあげる。

実施例1

N,3-ジフェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ〔2,2,1〕ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドの合成

4-フェニルオキサゾール11.6部、N-フェニルマレイミド14部をベンゼン110部に加え32時間加熱還流後冷却し析出結晶をろ取、酢酸エチルから再結晶するとN,3-ジフェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ〔2,2,1〕ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドが融点183-185°Cの無色針状晶として得られる。

収量24.6部 収率95.6%

$C_{19}H_{14}N_2O_3$ 計算値 C, 71.69 H, 4.43 N, 8.89

特開 昭50-46697(3)
つぎに一般式(Ⅰ)の化合物にヒドラジンを反

応させる。本反応における溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、一般にアルコール類が適当である。反応温度は通常50-150°Cが適当であるが用いる溶媒によつては沸点付近まで加温してもよい。反応時間は0.5-5時間が適当であるが、必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅱ)で示される7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド〔3,4-d〕ピリダジン-1,4-ジオンは反応液を水で希釈し析出結晶をろ取しこれを希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち酸で中和するか、あるいは反応液から溶媒などを留去し残渣を希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち酸で中和することによつて得ることができる。

このようにして得られた7-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド〔3,4-d〕ピリダジン-1,4-ジオンは、たとえばオキシ塩化磷との反応により1,4-ジクロロ-7-フェ

実験値 C, 71.55 H, 4.30 N, 8.73

実施例2

N-エチル-3-フェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ〔2,2,1〕ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミドの合成

4-フェニルオキサゾールとN-エチルマレイミドを原料として実施例1と同様に処理するとN-エチル-3-フェニル-7-オキサ-2-アザビチクロ〔2,2,1〕ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシイミド(融点163-164°C)の無色プリズム晶(ベンゼンから再結晶)が得られた。収率97%

$C_{18}H_{16}N_2O_3$ 計算値 C, 66.65 H, 5.22 N, 10.37
実験値 C, 66.77 H, 5.21 N, 10.36

実施例3

N,2-ジフェニルピリジン-4,5-カルボキシイミドの合成

エタノール1300部にN, 3-ジフェニル-7-オキサ-2-アザピクロ〔2, 2, 1〕ヘプト-2-エン-5, 6-カルボキシミド4.8部を加えついで塩化第二錫2部を加え1.5時間加熱還流したのち減圧下にエタノールを蒸去する。残留分にクロロホルム100部を加えて溶解し1%水酸化ナトリウム溶液100部で洗浄しクロロホルム溶液を乾燥後留去、残渣をベンゼンから再結晶するとN, 2-ジフェニルピリジン-4, 5-カルボキシミドが融点238.5-241°Cの無色結晶として得られる。収量3.6部、収率80%

$C_{19}H_{12}N_2O_2$ 計算値 C, 75.99 H, 4.03 N, 9.33

実験値 C, 76.26 H, 3.84 N, 9.15

実施例4

N-エチル-2-フェニルピリジン-4, 5-カルボキシミドの合成

N-エチル-3-フェニル-7-オキサ-2-

却下氷酢酸を加えpH4-5とする。析出結晶を濾取水洗後乾燥すると7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1, 4-ジオンは灰白色結晶性粉末として得られる。融点280°C以上 IR-スペクトルは別途合成品とすべて一致する。収量2.3部、収率96%

$C_{13}H_9N_3O_2$ 計算値 C, 65.26 H, 3.79 N, 17.57

実験値 C, 64.75 H, 3.60 N, 17.20

実施例6

N-エチル-2-フェニルピリジン-4, 5-カルボキシミドおよびヒドラジンヒドレートから実施例5と同様の操作により7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1, 4-ジオンを得る。得られたもののIR-スペクトル、融点は別途合成の標品のそれらと一致した。

代理人 井理士 松居 祥二

アザピクロ〔2, 2, 1〕ヘプト-2-エン-5, 6-カルボキシミドを原料として実施例3

と同様の操作によりN-エチル-2-フェニルピリジン-4, 5-カルボキシミド(融点163-164°C)の黄色鱗片晶(エタノール)を得る。収率85%

$C_{15}H_{12}N_2O_2$ 計算値 C, 71.41 H, 4.80 N, 11.11

実験値 C, 71.49 H, 4.69 N, 11.15

実施例5

7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔3, 4-d〕ピリダジン-1, 4-ジオンの合成

N, 2-ジフェニルピリジン-4, 5-カルボキシミド3部、80%ヒドラジンヒドレート30部をエチレングリコール30部に加え、108-110°Cに50分間加熱反応させたのち減圧下に濃縮、残留分を3%水酸化ナトリウム水溶液80部に加えて溶解し不溶物を濾去する。濾液に冷

6 添付書類の目録

- | | |
|-----------|-------|
| (1) 明 細 書 | 1通 |
| (2) 委 任 状 | 1通 |
| (3) 特 許 願 | 副本 1通 |

2 前記以外の発明者

フリガナ	ヒガシナダクウズモリダイ
住 所	神戸市東灘区高森台4丁目10番地の1
フリガナ	シマモト ノリオ
氏 名	嶋 本 典 夫
フリガナ	カワニシダイワヒガシ
住 所	兵庫県川西市大和東5丁目16番14号
フリガナ	ハラ ユ キオ
氏 名	原 勇 喜 男